明　細　書

発明の名称 ： ＴＬＲ７アゴニストを含む併用薬

技術分野

[0001] 本発明は、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤との併用に関する。

背景技術

[0002] 生体によるウイルスや微生物などの異物認識に関与する受容体としてｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）が知られている。ウイルスや微生物のパターンを認識することからパターン認識受容体（ＰＲＲ）の１つであり、ヒトでは１０種類のサブタイプがこれまでに発見されている。ＴＬＲのサブタイプはそれぞれが異なるリガンドを認識することが明らかになっており、例として、細菌表面のリポ多糖（ＬＰＳ）、リポタンパク質、鞭毛のフラジェリン、ウイルスの二本鎖ＲＮＡ、細菌やウイルスのＤＮＡに含まれる非メチル化ＣｐＧアイランドを認識する。

[0003] ＴＬＲの活性化によりサイトカインなどの液性因子を介して自然免疫が活性化され、異物排除に働く。癌細胞の排除には細胞性免疫、とりわけ細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬと称する）が重要な働きをしている。ＣＴＬは、癌細胞上の抗原ペプチド（癌抗原ペプチド）とＭＨＣ（Major Histocompatibility Complex）クラスＩ抗原との複合体を認識した前駆体Ｔ細胞が分化増殖して生成されるものであり、癌細胞を攻撃する。

[0004] ＴＬＲ７はＴＬＲファミリーの中でもエンドソームに高発現しており、主にウイルス由来の１本鎖ＲＮＡを認識する。免疫細胞の中でもＴＬＲ７は形質細胞様樹状細胞（ｐＤＣ）に特に高発現しており、ｐＤＣのＴＬＲ７に対する刺激により、主にｔｙｐｅ Ｉ インターフェロンであるインターフェロンαが分泌される。ＴＬＲ７が活性化するとＭＹＤ８８が集合することによりシグナルカスケードが開始され、転写因子であるＮＦ－κＢやＩＲＦ７を介して多くの免疫因子の転写を活性化させる。インターフェロンαは抗ウイ

ルス活性および抗腫瘍作用を持つサイトカインの一種であり、ＨＣＶ、ＨＢＣ治療に実用化されていると共に癌の治療としても実用化されているサイトカインである。

[0005] ＴＬＲ刺激により樹状細胞を始めとする、抗原提示細胞は癌細胞由来の抗原の取り込みおよび、ＣＤ８陽性Ｔ細胞への抗原能を上昇させ、ＣＴＬの誘導を活性化する。活性化されたＣＴＬは腫瘍を認識し、細胞傷害作用やサイトカインの産生を介して抗腫瘍効果を示す。

[0006] 例えば、ＴＬＲ７及びＴＬＲ８のアゴニストであるイミキモドが、基底癌の治療薬として実用化されている。その他ＴＬＲ７アゴニストとして、例えば、ＴＬＲ７及びＴＬＲ８のアゴニストであるレジキモド（Ｒ８４８）、ＭＥＤＩ－９１９７、ＰＦ－４８７８６９１（８５２Ａ）などが報告されている。また、ＴＬＲ７アゴニストとして、イミキモド、ロキソリビン、特許文献１に記載の化合物が報告されている。

[0007] ところで、癌近傍にＣＴＬが存在するにもかかわらず、癌が縮小もしくは消失しないケースが観察される。その一つの原因として、腫瘍近傍にあるＣＴＬが、早期に疲弊し、癌細胞への殺傷能力、複数のサイトカイン産生能力や増殖能力を消失し、結果的にＣＴＬが細胞死に陥っていることが示唆されている。この疲弊現象は、ＣＴＬの細胞膜表面に発現する免疫チェックポイント分子から負のシグナルが入ることが原因であることが明らかとなってきた。

[0008] これまでに、免疫チェックポイント分子として、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＬＡＧ－３、ＫＩＲ、ＴＩＭ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＶＩＳＴＡ／ＰＤ－１Ｈ、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＧＡＬ９、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲ、ＢＴＮＬ２、ＢＴＮ１Ａ１、ＢＴＮ２Ａ２、ＢＴＮ３Ａ２、ＣＳＦ－１Ｒなどが報告されている（非特許文献１）。例えば、ＰＤ－１は、活性化リンパ球（Ｔ細胞、Ｂ細胞及びＮＫＴ細胞）及び骨髄系細胞に発現するＣＤ２８ファミリーに属する受容体であり、抗原提示細胞に発現するＰＤ－１リガンド（ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２）と結合し

、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節する。ＰＤ－Ｌ１は、抗原提示細胞以外に様々な癌細胞にも発現していることが明らかとなっている。すなわち、癌は、ＰＤ－Ｌ１を利用してＣＴＬからの攻撃を回避している。

[0009] そこで近年、免疫チェックポイント分子の機能を阻害する抗体が開発され始めている（非特許文献２）。これら抗体はＣＴＬの疲弊状態を解除する。例えば、抗ＰＤ－１抗体や抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との結合を阻害し、ＣＴＬの細胞傷害活性を回復させる。実際、非小細胞肺癌やメラノーマなどの患者を対象として抗ＰＤ－１抗体あるいは抗ＰＤ－Ｌ１抗体の臨床試験が実施され、顕著な効果が認められている。しかし、著効を示す患者は約２～３割程度に過ぎず、強い免疫関連有害事象を被るなど、抗ＰＤ－１抗体あるいは抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いた治療法は十分に満足された状況にはない。

[0010] 近年、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体とＴＬＲ７及びＴＬＲ８のアゴニストとして知られているＭＥＤＩ－９１９７を併用することで、抗ＰＤ－１抗体／抗ＰＤ－Ｌ１抗体の抗腫瘍免疫作用の増強が認められることが報告されている（非特許文献３）。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第２０１３／１７２４７９号

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Nat Rev Cancer. 2012; 12: 252-64

非特許文献2：Nat Rev Drug Discov. 2015 Aug; 14 (8): 561-8

非特許文献3：J Immunol. 2014 Nov 1;193(9):4722-31

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明が解決しようとする課題は、長期の免疫誘導作用を特徴とする癌の

治療又は予防のために有用な薬剤を提供することにある。また、免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す患者、または癌が再発した患者に対しても有効性を示す、癌の治療又は予防のための薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、鋭意検討の結果、免疫チェックポイント阻害剤とＴＬＲ７アゴニストを併用すれば、癌細胞のＭＨＣクラスＩの発現が上昇し、それぞれ単独で投与した場合に期待されるよりも、強い抗癌作用を奏することを見出した。また、前記併用により、腫瘍に浸潤したリンパ球中のエフェクターメモリーＴ細胞を増加させることができ、長期的な抗癌免疫作用を持続し腫瘍再移植に対して生着拒絶に繋がることを見出した。

以上の知見に基づき、本発明は完成された。

[0015] すなわち、本発明は、以下のものに関する。

[0016] ［項１］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、ＴＬＲ７アゴニストを含む、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤。

[0017] ［項２］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、ＴＬＲ７アゴニストを含む、ＭＨＣクラスＩの誘導剤。

[0018] ［項３］癌または感染症を治療するための、項１または２に記載の剤。

[0019] ［項４］癌を治療するための、項１または２に記載の剤。

[0020] ［項５］癌が、非小細胞肺癌；小細胞肺癌；膵臓癌；悪性黒色腫；腎細胞癌；胃癌；大腸癌；直腸癌；小腸癌；乳癌；胚細胞癌；膀胱癌；前立腺癌；子宮癌；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；メルケル細胞癌；骨癌；頭頚部癌；皮膚もしくは眼窩内悪性メラノーマ；肛門部癌；精巣癌；食道癌；内分泌系癌；甲状腺癌；副甲状腺癌；副腎癌；柔組織肉腫；尿道癌；陰茎癌；多型性膠芽腫；脳腫瘍；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性もしくは急性白血病；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫；骨髄異形成症候群；および多発性骨髄腫からなる群から選択される、項３または４に記載の剤。

[0021] ［項６］

免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す患者に投与される、項１～５のいずれか一項に記載の剤。

[0022] ［項７］癌が再発した患者に投与される、項１～６のいずれか一項に記載の剤。

[0023] ［項８］長期的な抗癌免疫作用を有する、項１～７のいずれか一項に記載の剤。

[0024] ［項９］ＴＬＲ７アゴニストが、ピリミジン骨格、アデニン骨格、イミダゾキノリン骨格、グアニン骨格、またはジヒドロプテリジン骨格を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩である、項１～８のいずれか一項に記載の剤。

[0025] ［項１０］ＴＬＲ７アゴニストが、ピリミジン骨格、アデニン骨格、またはイミダゾキノリン骨格を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩である、請求項９に記載の剤。

[0026] ［項１１］ＴＬＲ７アゴニストが、イミキモド、ロキソリビン、もしくは以下のいずれかの化合物：

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；

６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

Ｎ－（４－｛［６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］メチル｝ベンゾイル）グリシン；またはそれらの製薬学的に許容される塩である、項１～８のいずれか一項に記載の剤。

[0027] ［項１２］ＴＬＲ７アゴニストが、以下のいずれかの化合物：

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；

６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

またはその製薬学的に許容される塩である、項１１に記載の剤。

[0028] ［項１３］ＴＬＲ７アゴニストが、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン、またはそれらの製薬学的に許容される塩である、項１２に記載の剤。

[0029] ［項１４］免疫チェックポイント阻害剤が、

（１）ＣＴＬＡ－４、

（２）ＰＤ－１、
（３）ＬＡＧ－３、
（４）ＢＴＬＡ、
（５）ＫＩＲ、
（６）ＴＩＭ－３、
（７）ＰＤ－Ｌ１、
（８）ＰＤ－Ｌ２、
（９）Ｂ７－Ｈ３、
（１０）Ｂ７－Ｈ４、
（１１）ＨＶＥＭ、
（１２）ＧＡＬ９、
（１３）ＣＤ１６０、
（１４）ＶＩＳＴＡ、
（１５）ＢＴＮＬ２、
（１６）ＴＩＧＩＴ、
（１７）ＰＶＲ、
（１８）ＢＴＮ１Ａ１、
（１９）ＢＴＮ２Ａ２、
（２０）ＢＴＮ３Ａ２、および
（２１）ＣＳＦ－１Ｒ
からなる群から選択される分子の機能を阻害する１以上の薬剤である、項１～１３のいずれか一項に記載の剤。

[0030] ［項１５］免疫チェックポイント阻害剤が、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲ、ＰＤ－Ｌ１およびＣＤ１６０からなる群から選択される分子の機能を阻害する１以上の薬剤である、項１４に記載の剤。

[0031] ［項１６］免疫チェックポイント阻害剤が、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲ、ＰＤ－Ｌ１

およびＣＤ１６０からなる群から選択される分子の機能を阻害する１以上の薬剤である、項１４に記載の剤。

[0032] ［項１７］免疫チェックポイント阻害剤が、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の分子の機能を阻害する薬剤である、項１４に記載の剤。

[0033] ［項１８］免疫チェックポイント阻害剤である分子の機能を阻害する１以上の薬剤が、当該分子に対する抗体である、項１４～１７のいずれか一項に記載の剤。

[0034] ［項１９］免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である、項１８に記載の剤。

[0035] ［項２０］免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、項１８に記載の剤。

[0036] ［項２１］抗ＰＤ－１抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－００００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０またはＢＣＤ－１００である、項１９または２０に記載の剤。

[0037] ［項２２］抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７またはＢＭＳ－９３６５５９である、項１９または２０に記載の剤。

[0038] ［項２３］免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体である、項１８に記載の剤。

[0039] ［項２４］抗ＣＴＬＡ－４抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４

９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５またはＲＥＧＮ－４６５９である、項１９または２３に記載の剤。

[0040] ［項２５］ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とが同時に投与される、項１～２４のいずれか一項に記載の剤。

[0041] ［項２６］ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とが別々に投与される、項１～２４のいずれか一項に記載の剤。

[0042] ［項２７］ＴＬＲ７アゴニストが免疫チェックポイント阻害剤の投与前に投与される、項１～２４のいずれか一項に記載の剤。

[0043] ［項２８］ＴＬＲ７アゴニストが免疫チェックポイント阻害剤の投与後に投与される、項１～２４のいずれか一項に記載の剤。

[0044] ［項２９］製薬学的に許容される担体をさらに含む、項１～２８のいずれか一項に記載の剤。

[0045] ［項３０］ＴＬＲ７アゴニスト及び免疫チェックポイント阻害剤を含む、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤のキット。

[0046] ［項３１］ＴＬＲ７アゴニスト及び免疫チェックポイント阻害剤を含む、ＭＨＣクラスＩの誘導剤のキット。

[0047] ［項３２］治療上の有効量のＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とを哺乳動物に投与することを含む、エフェクターメモリーＴ細胞を誘導またはＭＨＣクラスＩを誘導する方法。

[0048] ［項３３］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導またはＭＨＣクラスＩの誘導における使用のための、ＴＬＲ７アゴニスト。

[0049] ［項３４］ＴＬＲ７アゴニストと併用される、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導またはＭＨＣクラスＩの誘導における使用のための、免疫チェックポイント阻害剤。

[0050] ［項３５］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、エフェクターメモリーＴ細胞を誘導またはＭＨＣクラスＩを誘導するための医薬の製造のための、ＴＬＲ７アゴニストの使用。

[0051] ［項３６］ＴＬＲ７アゴニストと併用される、エフェクターメモリーＴ細胞を誘導またはＭＨＣクラスＩを誘導するための医薬の製造のための、免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[0052] ［項３７］エフェクターメモリーＴ細胞を誘導またはＭＨＣクラスＩを誘導するための医薬の製造のための、ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[0053] ［項３８］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩を含む、癌の治療剤または予防剤。

[0054] ［項３９］免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である項３８に記載の剤。

[0055] ［項４０］免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体である項３８に記載の剤。

[0056] ［項４１］免疫チェックポイント阻害剤が抗ＣＴＬＡ－４抗体である項３８に記載の剤。

[0057] ［項４２］抗ＰＤ－１抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－００００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０またはＢＣＤ－１００である、項３９または４０に記載の剤。

[0058] ［項４３］抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベル

マブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７またはＢＭＳ－９３６５５９である、項３９または４０に記載の剤。

[0059] ［項４４］抗ＣＴＬＡ－４抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５またはＲＥＧＮ－４６５９である、項３９または４１に記載の剤。

[0060] ［項４５］免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す患者に投与される、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0061] ［項４６］癌が再発した患者に投与される、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0062] ［項４７］長期的な抗癌免疫作用を有する、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0063] ［項４８］Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤とが同時または別々に投与される、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0064] ［項４９］Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］

－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤の投与前または投与後に投与される、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0065] ［項５０］製薬学的に許容される担体をさらに含む、項３８～４４のいずれか一項に記載の剤。

[0066] ［項５１］Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩及び免疫チェックポイント阻害剤を含む、癌の治療または予防剤のキット。

[0067] ［項５２］治療上の有効量のＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とを哺乳動物に投与することを含む、癌を治療または予防するための方法。

[0068] ［項５３］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、癌の治療または予防における使用のための、ＴＬＲ７アゴニスト。

[0069] ［項５４］ＴＬＲ７アゴニストと併用される、癌の治療または予防における使用のための、免疫チェックポイント阻害剤。

[0070] ［項５５］免疫チェックポイント阻害剤と併用される、癌を治療または予防するための医薬の製造のための、ＴＬＲ７アゴニストの使用。

[0071] ［項５６］ＴＬＲ７アゴニストと併用される、癌を治療または予防するための医薬の製造のための、免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[0072] ［項５７］癌を治療または予防するための医薬の製造のための、ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[0073] ［項５８］ＴＬＲ７アゴニストが、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミ

ジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩である、項５２に記載の方法、項５３あるいは５４に記載の剤、または項５５～５７に記載の使用。

発明の効果

[0074] 本発明により、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とを併用することを特徴とするエフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤またはＭＨＣクラスＩの誘導剤、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるためのＴＬＲ７アゴニストを含有する医薬、並びに、ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤を含むエフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤またはＭＨＣクラスＩの誘導剤のキット等が提供される。

図面の簡単な説明

[0075] [図1]図１は、各投与群における腫瘍増殖曲線を示す。縦軸は腫瘍容積を示し、横軸は移植からの日数を示す。

[図2]図２は、ＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリーＴ細胞の割合を示す。

[図3]図３は、ＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＨ－２Ｋｄの ＭＦＩを示す。

[図4]図４は、各群における治療応答した個体の数と、再移植後に生着が認められた個体数を示す。

[図5]図５は、各投与群における腫瘍増殖曲線を示す。縦軸は腫瘍容積を示し、横軸は移植からの日数を示す。

[図6]図６は、ＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリーＴ細胞の割合を示す。

発明を実施するための形態

[0076] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

[0077] 本発明においてＴＬＲ７の生理活性を亢進する、すなわちＴＬＲ７受容体アゴニスト活性を有するＴＬＲ７アゴニストとしては、特に限定はなく、ＴＬＲ７受容体の機能を亢進する化合物を意味する。

本明細書におけるＴＬＲ７アゴニストとして、好ましくは低分子量化合物を挙げることができ、具体的には分子量２００～６００、好ましくは分子量２５０～５００、より好ましくは分子量３００～５００を有するものが挙げられる。

本明細書におけるＴＬＲ７アゴニストとして好ましくは、ＴＬＲ７選択的アゴニストが挙げられる。ここでＴＬＲ７選択的とは、ＴＬＲ７以外のＴＬＲ受容体アゴニスト活性が、ＴＬＲ７受容体アゴニスト活性よりも弱いことを意味し、例えばＴＬＲ７受容体アゴニスト活性が、単鎖ＲＮＡを内在性リガンドとするＴＬＲ８受容体アゴニスト活性よりも強い場合、更に具体的にはＴＬＲ７受容体アゴニスト活性（ＥＣ５０値）がＴＬＲ８受容体アゴニスト活性の３０倍以上である場合を例示することができる。

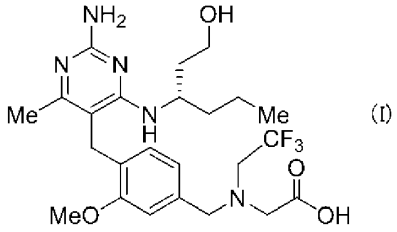
本明細書におけるＴＬＲ７アゴニストとして好ましくは、アデニン骨格、ピリミジン骨格、イミダゾキノリン骨格、グアニン骨格、ジヒドロプテリジン骨格、を有する化合物が挙げられ、更に好ましくは、アデニン骨格、ピリミジン骨格、イミダゾキノリン骨格を有する化合物が挙げられる。

[0078] アデニン骨格を有する化合物としては４－アミノ－８－オキソ－プリン（８－オキソアデニン）骨格を有する化合物が挙げられ、例えば９位が５～６員の芳香族炭素環、５～６員の芳香族複素環もしくは４～７員の脂肪族含窒素複素環で置換されていてもよいアルキル基（例えば炭素数１～６の直鎖アルキル基）で置換された４－アミノ－８－オキソ－プリン骨格を有する化合物が挙げられる。具体的には、GSK-2245035〔６－アミノ－２－｛［（１Ｓ）－１－メチルブチル］オキシ｝－９－［５－（１－ピペリジニル）ペンチル］－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン〕、PF-4171455〔４－アミノ－１－ベンジル－６－トリフルオロメチル－１，３－ジヒドロイミダゾ［

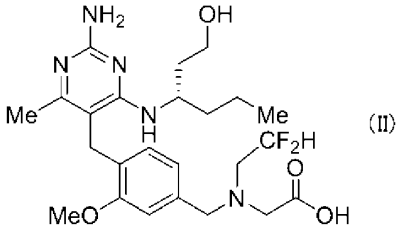
４，５－ｃ］ピリジン－２－オン〕等のMedChemComm 2011, 2, 185. に記載された化合物、又は、WO 1998/01448、WO 1999/28321、WO 2002/085905、WO 2008/114008、WO 2008/114819、WO 2008/114817、WO 2008/114006、WO 2010/018131、WO 2010/018134、WO 2008/101867、WO 2010/018133、WO 2009/005687等に記載された化合物が挙げられる。アデニン骨格を有する化合物として好ましくは、６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン、６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン、CL264〔Ｎ－（４－｛［６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］メチル｝ベンゾイル）グリシン〕が挙げられる。

[0079] ピリミジン骨格を有する化合物としては、２，４－ジアミノピリミジン骨格を有する化合物が挙げられ、例えば、６位は適宜アルキル基等で置換され、５位は５～６員の芳香族炭素環、５～６員の芳香族複素環もしくは４～７員の脂肪族含窒素複素環で置換されていてもよいアルキル基（例えば炭素数１～６の直鎖アルキル基）で置換された２，４－ジアミノピリミジンが挙げられる。具体的には、WO 2000/12487、WO 2010/133885、WO 2013/172479又はWO 2012/136834に記載された化合物を挙げることができる。ピリミジン骨格を有する化合物として好ましくは、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン（特許文献１、実施例４、下記式（Ｉ））、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン（特許文献１、実施例３、下記式（ＩＩ））が挙げられる。

[化1]



(I)



(II)

[0080] イミダゾキノリン骨格を有する化合物としては、イミキモド（Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）、レジキモド（ｒｅｓｉｑｕｉｍｏｄ）又は８５２Ａ〔Ｎ－［４－（４－アミノ－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド〕をはじめとする４－アミノ－1H－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン骨格を有する化合物が挙げられ、例えば１位がＣ１－６アルキル基もしくはＣ１－６アルコキシ基で置換され、２位がＣ１－６アルキル基もしくはＣ１－６アルコキシ基で置換された４－アミノ－1H［４，５－ｃ］キノリンが挙げられる。具体的には、WO2010/48520、WO2008/135791、US4689338、US 4698348、又はWO2007/030777に記載された化合物を挙げることができる。

[0081] イミダゾキノリン骨格を有する化合物として好ましくは、イミキモド（Imiquimod）が挙げられる。

グアニン骨格を有する化合物としては、２－アミノ－６－オキソプリン骨格を有する化合物が挙げられ、具体的にはロキソリビン（Loxoribine）が挙げられる。

ジヒドロプテリジン骨格を有する化合物としては、４－アミノ－７，８－ジヒドロプテリジン－６（５Ｈ）－オン骨格を有する化合物が挙げられ、具体的にはベサトリモド〔４－アミノ－２－ブトキシ－８－［［３－［（ピロリジン－１－イル）メチル］フェニル］メチル］－７，８－ジヒドロプテリジン－６（５Ｈ）－オン〕が挙げられる。

その他、ＴＬＲ７アゴニストである低分子量化合物として、イサトリビン（Isatoribine）、ＡＮＡ－７７３、及びWO 2010/077613に記載の化合物を例示することができる。

[0082] 本発明において「免疫チェックポイント阻害剤」とは、癌細胞や抗原提示細胞による免疫抑制作用を阻害する物質を意味する。免疫チェックポイント阻害剤としては、特に限定されないが、免疫阻害作用の寄与が報告されている分子の機能を阻害する薬剤が挙げられ、例えば、以下からなる群から選択される分子の機能を阻害する薬剤が挙げられる：（１）ＣＴＬＡ－４（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；（２）ＰＤ－１（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ（Spartalizumab）、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；（３）ＰＤ－Ｌ１（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）；（４）ＰＤ－Ｌ２；（５）ＬＡＧ－３（ＩＭＰ－３２１、ＢＭＳ－９８６０１６など）；（６）ＫＩＲ（ＩＰＨ２１０１など）；（７）ＴＩＭ－３；（８）Ｂ７－Ｈ３（ＭＧＡ－２７１など）；（９）Ｂ７－Ｈ４；（１０）ＶＩＳＴＡ；（１１）ＨＶＥＭ；（１２）ＢＴＬＡ；（１３）ＣＤ１６０；（１４）ＧＡＬ９；（１５）ＴＩＧＩＴ；（１６）ＰＶＲ；（１７）ＢＴＮＬ２；（１８）ＢＴＮ１Ａ１；（１９）ＢＴＮ２Ａ２；（２０）ＢＴＮ３Ａ２（Nat Rev Drug Discov. 2013; 12: 130-146；日経メディカル Cancer Review 2014; 9；Nat Rev Immunol. 2014; 14: 559-69）；および（２１）ＣＳＦ１－Ｒ。

免疫チェックポイント阻害剤として好ましくは、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１

、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＴＩＧＩＴ、またはＰＶＲの機能を阻害する薬剤が挙げられ、更に好ましくは、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の機能を阻害する薬剤が挙げられる。

[0083] また、免疫チェックポイント阻害剤として好ましくは上記分子に対する抗体であることが挙げられ、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＣＤ１６０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、または抗ＰＶＲ抗体が挙げられる。

[0084] 抗ＣＴＬＡ－４抗体とは、ＣＴＬＡ－４分子を認識するタンパク質であり、Ｙ字型の４本鎖構造（軽鎖・重鎖の２つのポリペプチド鎖が2本ずつ）を有し、Fragment antigen binding部位（以下、「Fab部位」という。）により１つの分子を選択的に認識する分子である。抗ＣＴＬＡ－４抗体は、抗体を産生するＢ細胞とミエローマを細胞融合させて得られるハイブリドーマを作製した後、培養上清中に分泌される抗体を精製することで製造される。

抗ＰＤ－１抗体とは、ＰＤ－１分子を認識するタンパク質であり、Ｙ字型の４本鎖構造（軽鎖・重鎖の２つのポリペプチド鎖が２本ずつ）を有し、Fab部位により１つの分子を選択的に認識する分子である。抗ＰＤ－１抗体は、抗体を産生するＢ細胞とミエローマを細胞融合させて得られるハイブリドーマを作製した後、培養上清中に分泌される抗体を精製することで製造される。

抗ＰＤ－Ｌ１抗体とは、ＰＤ－Ｌ１を認識するタンパク質であり、Ｙ字型の４本鎖構造（軽鎖・重鎖の２つのポリペプチド鎖が２本ずつ）を有し、Fab部位により１つの分子を選択的に認識する分子である。抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗体を産生するＢ細胞とミエローマを細胞融合させて得られるハイブリドーマを作製した後、培養上清中に分泌される抗体を精製することで製造される。

同様に、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗Ｈ

ＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＣＤ１６０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、または抗ＰＶＲ抗体とは、それぞれの分子を認識するタンパク質であり、Ｙ字型の４本鎖構造（軽鎖・重鎖の２つのポリペプチド鎖が2本ずつ）を有し、１つの分子を選択的に認識する分子である。これらの抗体は、抗体を産生するＢ細胞とミエローマを細胞融合させて得られるハイブリドーマを作製した後、培養上清中に分泌される抗体を精製することで製造される。

具体的に、免疫チェックポイント阻害剤である抗体として好ましくは、抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）、抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）、抗ＬＡＧ－３抗体（ＩＭＰ－３２１、ＢＭＳ－９８６０１６など）、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＣＤ１６０抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、または抗ＰＶＲ抗体が挙げられる。更に好ましくは、抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）、抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ

、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）、または抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３００００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）が挙げられる。特に好ましくは、抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ）、抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ）、または抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ）が挙げられる。

[0085] 本明細書におけるエフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤またはＭＨＣクラスＩの誘導剤において、

ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの一つの態様として、ＴＬＲ７アゴニストと、以下の分子の機能を阻害する薬剤が挙げられる：（１）ＣＴＬＡ－４；（２）ＰＤ－１；（３）ＰＤ－Ｌ１；（４）ＰＤ－Ｌ２（５）ＬＡＧ－３；（６）ＫＩＲ；（７）ＴＩＭ－３；（８）Ｂ７－Ｈ３；（９）Ｂ７－Ｈ４；（１０）ＶＩＳＴＡ；（１１）ＨＶＥＭ；（１２）ＢＴＬＡ；（１３）ＣＤ１６０；（１４）ＧＡＬ９；（１５）ＴＩＧＩＴ；（１６）ＰＶＲ；（１７）ＢＴＮＬ２；（１８）ＢＴＮ１Ａ１；（１９）ＢＴＮ２Ａ２；（２０）ＢＴＮ３Ａ２；および（２１）ＣＳＦ１－Ｒ。

[0086] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７選択的アゴニストと、以下の分子の機能を阻害する薬剤が挙げられる：ＣＴＬＡ－４；ＰＤ－１；ＰＤ－Ｌ１；ＬＡＧ－３；ＴＩＭ

－３；ＶＩＳＴＡ；ＨＶＥＭ；ＢＴＬＡ；ＣＤ１６０；ＴＩＧＩＴ；およびＰＶＲ。

[0087] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、アデニン骨格、ピリミジン骨格、イミダゾキノリン骨格、グアニン骨格、またはジヒドロプテリジン骨格を有するＴＬＲ７選択的アゴニストと、以下の分子の機能を阻害する抗体が挙げられる：ＣＴＬＡ－４；ＰＤ－１；ＰＤ－Ｌ１；ＬＡＧ－３；ＴＩＭ－３；ＶＩＳＴＡ；ＨＶＥＭ；ＢＴＬＡ；ＣＤ１６０；ＴＩＧＩＴ；およびＰＶＲ。

[0088] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、アデニン骨格、ピリミジン骨格、またはイミダゾキノリン骨格を有するＴＬＲ７選択的アゴニストと、以下の抗体が挙げられる：抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）；抗ＬＡＧ－３抗体（ＩＭＰ－３２１、ＢＭＳ－９８６０１６など）；抗ＴＩＭ－３抗体；抗ＶＩＳＴＡ抗体；抗ＨＶＥＭ抗体；抗ＢＴＬＡ抗体；抗ＣＤ１６０抗体；抗ＴＩＧＩＴ抗体；および抗ＰＶＲ抗体。

[0089] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態

様として、ＴＬＲ７選択的アゴニストである以下の化合物：イミキモド；ロキソリビン；Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；Ｎ－（４－｛［６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］メチル｝ベンゾイル）グリシン（ＣＬ２６４）、またはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）。

[0090] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７選択的アゴニストである以下の化合物：Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＤＳＲ-２９１３３）、またはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）。

[0091] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態

様として、ＴＬＲ７選択的アゴニストである以下の化合物：Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン、またはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブなど）；抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、など）。

[0092] 本発明の別の態様として、免疫チェックポイント阻害剤と併用される、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩を含む、癌の治療剤または予防剤が挙げられる。ここにおいて、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの一つの態様として、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン、またはそ

の製薬学的に許容される塩と、以下の分子の機能を阻害する薬剤が挙げられる：（１）ＣＴＬＡ－４；（２）ＰＤ－１；（３）ＰＤ－Ｌ１；（４）ＰＤ－Ｌ２（５）ＬＡＧ－３；（６）ＫＩＲ；（７）ＴＩＭ－３；（８）Ｂ７－Ｈ３；（９）Ｂ７－Ｈ４；（１０）ＶＩＳＴＡ；（１１）ＨＶＥＭ；（１２）ＢＴＬＡ；（１３）ＣＤ１６０；（１４）ＧＡＬ９；（１５）ＴＩＧＩＴ；（１６）ＰＶＲ；（１７）ＢＴＮＬ２；（１８）ＢＴＮ１Ａ１；（１９）ＢＴＮ２Ａ２；（２０）ＢＴＮ３Ａ２；および（２１）ＣＳＦ１－Ｒ。

[0093] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはその製薬学的に許容される塩と、以下の分子の機能を阻害する薬剤が挙げられる：ＣＴＬＡ－４；ＰＤ－１；ＰＤ－Ｌ１；ＬＡＧ－３；ＴＩＭ－３；ＶＩＳＴＡ；ＨＶＥＭ；ＢＴＬＡ；ＣＤ１６０；ＴＩＧＩＴ；およびＰＶＲ。

[0094] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２

４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）；抗ＬＡＧ－３抗体（ＩＭＰ－３２１、ＢＭＳ－９８６０１６など）；抗ＴＩＭ－３抗体；抗ＶＩＳＴＡ抗体；抗ＨＶＥＭ抗体；抗ＢＴＬＡ抗体；抗ＣＤ１６０抗体；抗ＴＩＧＩＴ抗体；および抗ＰＶＲ抗体。

[0095] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＣＴＬＡ－４抗体（イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５、ＲＥＧＮ－４６５９など）；抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シ

ンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－０００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９０００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０、ＢＣＤ－１００など）；抗ＰＤ－Ｌ１抗体（デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３０００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７、ＢＭＳ－９３６５５９など）。

[0096] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの別の態様として、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシンまたはその製薬学的に許容される塩と、以下の抗体が挙げられる：抗ＰＤ－１抗体であるニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ；抗ＰＤ－Ｌ１抗体であるデュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ；または抗ＣＴＬＡ－４抗体であるイピリムマブ、トレメリムマブ。

[0097] 本明細書においてエフェクターメモリーＴ細胞とは、長期間生体内に循環し、癌細胞の細胞表面上に発現する抗原に出会うと、短期間で増殖することで癌細胞を殺傷できるＣＤ８陽性Ｔ細胞の一部の集団である。エフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤とは、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導を介して長期間抗癌作用を持続し、かつ癌の再燃又は再発を抑制することができる薬剤をいう。以上より、免疫チェックポイント阻害剤及びＴＬＲ７アゴニストを組み合わせてなる本発明のエフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤は、癌の治療剤、予防剤、または癌の再発予防剤として使用できる。

[0098] 本明細書においてＭＨＣクラスⅠとは、癌細胞に発現する癌抗原のペプチ

ド断片と結合し、当該抗原ペプチド断片を細胞外に提示する分子である。ＭＨＣクラスＩの誘導剤とは、癌細胞上の抗原提示量が上昇することで、癌を攻撃するＣＴＬによる認識が上昇し、抗癌免疫作用を増強することができる薬剤をいう。以上より、免疫チェックポイント阻害剤及びＴＬＲ７アゴニストを組み合わせてなる本発明のＭＨＣクラスＩ誘導剤は、単独で投与されるよりも強い抗癌作用を示す癌の治療剤または予防剤として使用できる。

[0099] 本明細書において、「癌」とは、固形癌および血液癌を含む概念を意味する。

固形癌としては、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、小腸癌、乳癌、胚細胞癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、メルケル細胞癌、骨癌、頭頚部癌、皮膚もしくは眼窩内悪性メラノーマ、肛門部癌、精巣癌、食道癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、柔組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、多型性膠芽腫または脳腫瘍などが挙げられる。

血液癌とは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性もしくは急性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫などが挙げられる。

[0100] 本明細書において、「癌細胞」とは、固形癌および、血液癌を構成する無制限に増殖する個別の細胞を意味する。

[0101] 「癌が再発する」とは、固形癌においては、手術や既存治療により、腫瘍の増加抑制、縮小が一定期間認められたのちに再び原発部位、もしくは遠隔部位に腫瘍が発生することを意味する。血液癌においては、既存療法により、血液学的寛解(血液中に癌細胞が一定以下の状態)、細胞遺伝学的寛解(血液中に癌に関連する遺伝子が検出されない)が一定期間認められたのちに再び血液中に癌細胞が認められることを意味する。

[0102] 「免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す」とは、固形癌においては免疫チェックポイント阻害剤を投与しても腫瘍の増大を抑えられ

ない状態を意味する。抗ＰＤ－１抗体に対して抵抗性を示すとは、上述の抗ＰＤ－１抗体を投与しても腫瘍の増大が抑えられない状態を意味する。抗ＰＤ－Ｌ１抗体に対して抵抗性を示すとは、上述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与しても腫瘍の増大が抑えられない状態を意味する。血液癌においては免疫チェックポイント阻害剤を投与しても血液中の癌細胞の数の増加を抑えられない状態を意味する。抗ＰＤ－１抗体に対して抵抗性を示すとは、上述の抗ＰＤ－１抗体を投与しても血液中の癌細胞の数の増加を抑えられない状態を意味する。抗ＰＤ－Ｌ１抗体に対して抵抗性を示すとは、上述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与しても血液中の癌細胞の数の増加を抑えられない状態を意味する。

[0103] 「長期的な抗癌免疫作用を有する」とは、癌細胞特異的な抗原を認識する免疫細胞が長期的に生存する結果、抗癌作用が長期的に持続することを意味する。一旦治療によって癌細胞が退縮もしくは数が減少して奏功状態に至っても、体内における癌細胞を認識し攻撃する免疫細胞の数が時間とともに減少すると、癌細胞が再び増殖し再発に至ることが知られている。しかし、癌特異的抗原を記憶した免疫細胞が長期的に生存していると、治療奏功後に癌が再発する可能性を低下できる。

[0104] 本発明の剤は、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とを併用することにより優れた抗癌作用を示すが、更に幾つかの薬剤又は治療法複合的に併用（例えば多剤併用）することにより、その効果がより一層増強され又は患者のＱＯＬを改善させることができる。更に複合的に併用することのできる薬剤又は治療法として、具体的に、化学療法剤（例えばイホスファミド、シクロホスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、メルファラン、エノシタビン、カペシタビン、カルモフール、ゲムシタビン、シタラビン、テガフール、ネララビン、フルオロウラシル、フルダラビン、ペメトレキセド、ペントスタチン、メトトレキサート、イリノテカン、エトポシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンD、アクラルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ド

キソルビシン、ピラルビシン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、ミトキサントロン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン）、キナーゼ阻害剤（例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニンテダニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ）、モノクローナル抗体（例えばリツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、モガムリズマブ、ペルツズマブ、アレムツズマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、ラムシルマブ、デノスマブ）、免疫賦活化剤（例えばＴＬＲ３アゴニスト、ＴＬＲ４アゴニスト、ＴＬＲ８アゴニスト、ＴＬＲ９アゴニスト、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＮＯＤ２アゴニスト）、癌ワクチン（例えばＷＴ１、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１２、ＢＡＧＥ、ＤＡＭ－６、ＤＡＭ－１０、ＧＡＧＥ－１、ＧＡＧＥ－２、ＧＡＧＥ－３、ＧＡＧＥ－４、ＧＡＧＥ－５、ＧＡＧＥ－６、ＧＡＧＥ－７Ｂ、ＧＡＧＥ－８、ＮＡ８８－Ａ、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１ａ、ＭＡＲＴ－１／Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＣ１Ｒ、Ｇｐ１００、ＰＳＡ、ＰＳＭ、Ｔｙｒｏｓｉｎａｓｅ、Ｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ ３、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＡＲＴ－４、ＣＡＭＥＬ、ＣＥＡ、Ｅｐ－ＣＡＭ、Ｃｙｐ－Ｂ、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ＶＥＧＦＲ、ｈＴＥＲＴ、ｈＴＲＴ、ｉＣＥ、ＭＵＣ１、ＭＵＣ２、ＰＲＡＭＥ、Ｐ１５、ＲＵ１、ＲＵ２、ＳＡＲＴ－１、ＳＡＲＴ－２、ＳＡＲＴ－３、ＡＦＰ、β－Ｃａｔｅｎｉｎ、Ｃａｓｐａｓｅ－８、ＣＤＫ－４、ＥＬＦ２、ＧｎＴ－Ｖ、Ｇ２５０、ＨＳＰ７０－２Ｍ、ＨＳＴ－２、ＫＩＡＡ０２０５、ＭＵＭ－１、ＭＵＭ－２、ＭＵＭ－３、Ｍｙｏｓｉｎ、ＲＡＧＥ、ＳＡＲＴ－２、ＴＲＰ－２、７０７－ＡＰ、Ｓｕｒｖｉｖｉｎ、ＬｉｖｉｎおよびＳＹＴ－ＳＳＸからなる群から選

ばれる癌抗原タンパク質由来のＭＨＣクラスＩ癌抗原ペプチド）、又は放射線療法などが挙げられ、それらの薬剤又は治療法から選択される１又は複数の薬物又は治療法を併用することができる。好ましくは、放射線療法が挙げられる。

[0105] 本発明の剤は、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、吸入剤、経鼻剤等として用いられる。経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

[0106] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定化剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

[0107] 口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤、可塑剤を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、分散補助剤、安定化剤、溶解補助剤、香味料等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。また、必

要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

[0108] 経口投与のための内服用液剤は、製薬学的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0109] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定化剤、溶解補助剤（グリシン等のアミノ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート８０（登録商標）等）、一般に医薬品製剤に用いられるpH調整剤（塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア水、酢酸ナトリウム水和物、無水酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸二水素ナトリウム、酒石酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムおよびリン酸三ナトリウム等）懸濁化剤、乳化剤、分散剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤、着色剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0110] 非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0111] 一態様において、ＴＬＲ７アゴニストを含む医薬組成物は、トレハロース、マンニトール、グリシン、メチオニン、クエン酸、乳酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびｐＨ調整剤からなる群から選択される１以上の製薬学的に許容される担体を含む。

[0112] 一態様において、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物は、マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸、ポリソルベート８０（商標登録）およびｐＨ調整剤からなる群から選択される１以上の製薬学的に許容される担体を含む。

[0113] ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤の投与方法は、疾患の種類、対象の状態、標的部位などの条件に応じて適宜選択することができる。前記投与方法は、例えば、注射または輸液による、静脈内、筋肉内、皮膚内、腹腔内、皮下、もしくは脊髄投与、または他の非経口投与経路を含む。また、本文中、「非経口投与」とは、腸および局所投与以外の通常の注入による投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腹腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮膚内、腹腔内、経気管的、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注入および点滴が含まれるが、これらに限定されない。

[0114] 本発明のＴＬＲ７アゴニストは、免疫チェックポイント阻害剤に加えて、非薬剤療法と組み合わせることにより、より効果的に癌を予防または治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子治療、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが挙げられ、これらを２種以上組み合わせることもできる。非薬剤療法を使用するタイミングは、特に限定はなく、例えば、本発明の剤、または本発明の剤と併用薬物である免疫チェックポイント阻害剤とを、手術等の非薬剤療法の前または後に、あるいは２または３種の非薬剤療法を組み合わせた治療前または後に投与することができる。これによって、非薬剤療法による耐性発現の阻止、無病期（Disease-Free Survival）の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果を増強することができる。

[0115] ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤の投与量、医薬組成物の剤形、投与回数、一回の投与にかかる時間などは、疾患の種類、対象の状態、標的部位などの条件に応じて適宜選択できる。ＴＬＲ７アゴニストの１回あたりの投与量は、通常、０．０００１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、０．００１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、０．０１ｍｇ～１００ｍｇ、より好ましくは０．１ｍｇ～１０ｍｇである。免疫チェックポイント阻害剤の体重１ｋｇあたりの投与量は、通常、０．０００１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、０．００１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、０．０１ｍｇ～１００ｍｇ、より好ましくは０．１ｍｇ～１０ｍｇである。ＴＬＲ７アゴニストの１日あたりの投与回数に特に限定はなく、１日あたり１回～４回、好ましくは１～３回程度投与することができる。ＴＬＲ７アゴニストの１日あたりの投与回数は、好ましくは１回である。

[0116] ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤を併用して患者に投与する際の投与スケジュールとしては、ＴＬＲ７アゴニストを０．００１ｍｇ～１０００ｍｇ／個体の投与量で週１回の投与を合計４～６回、２～３週間後に上記と同じ投与量で１回、３～４週間後に上記と同じ投与量で１回投与が挙げられ、ＴＬＲ７アゴニストの投与期間中に免疫チェックポイント阻害剤を２週間または３週間に１回、０．０１ｍｇ～１０００ｍｇ／個体の投与量で投与することが挙げられる。当該スケジュールにおけるＴＬＲ７アゴニストの１回当たりの投与量として好ましくは０．００１～０．０１ｍｇ／個体、０．０１～０．１ｍｇ／個体、０．１ｍｇ～1ｍｇ/個体、１ｍｇ～３ｍｇ/個体、３ｍｇ～１０ｍｇ／個体、１０～３０ｍｇ／個体、３０～１００ｍｇ／個体、１００～３００ｍｇ／個体、３００～１０００ｍｇ／個体。免疫チェックポイント阻害剤の１回当たりの投与量として好ましくは０．０１～０．１ｍｇ／個体、０．１～１ｍｇ／個体、１ｍｇ～１０ｍｇ／個体、１０～１００ｍｇ／個体、１００～４００ｍｇ／個体、４００ｍｇ～１０００ｍｇ／個体のそれぞれの組み合わせが挙げられる。併用して投与される際の免疫チェックポイント阻害剤または併用薬物と、ＴＬＲ７アゴニストの１

回当たりの投与量の重量比としては、例えば、０．１～１０００が挙げられ、好ましくは、０．１～１００、０．１～１０、０．１～1、１～１０００、１０～１０００、１００～１０００、１～１００、１～１０、または１０～１００が挙げられる。

[0117] 本明細書において、「治療上の有効量」とは、癌の進行を完全または部分的に阻害するか、あるいは、癌の１以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、ＴＬＲ７アゴニストもしくは免疫チェックポイント阻害剤の量、または２種類以上のＴＬＲ７アゴニストもしくは免疫チェックポイント阻害剤の組合せの量である。有効量は、治療的または予防的に有効な量であり得る。有効量は、患者の年齢および性別、処置される状態、状態の重度、ならびに求められている結果などにより決定される。所定の患者について、有効量は、当業者に知られる方法によって決定することができる。

[0118] 本発明はまた、免疫チェックポイント阻害剤をＴＬＲ７アゴニストと併用することにより、ＣＴＬを活性化させ、宿主における腫瘍応答を増強することが期待される。よって、本発明における癌の例としては、以下に例示される固形癌または血液癌が挙げられる。

固形癌として、非小細胞肺癌；小細胞肺癌；膵臓癌；悪性黒色腫；腎細胞癌；胃癌；大腸癌；直腸癌；小腸癌；乳癌；胚細胞癌；膀胱癌；前立腺癌；子宮癌；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；メルケル細胞癌；骨癌；頭頸部癌；皮膚もしくは眼窩内悪性メラノーマ；肛門部癌；精巣癌；食道癌；内分泌系癌；甲状腺癌；副甲状腺癌；副腎癌；柔組織肉腫；尿道癌；陰茎癌；多型性膠芽腫；または脳腫瘍などが挙げられる。

血液癌として、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性もしくは急性白血病；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫；骨髄異形成症候群；または多発性骨髄腫などが挙げられる。

本発明における癌の態様として、好ましくは、頭頸部癌、メラノーマ、腎臓癌、ホジキン病、尿道癌、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞癌、胃癌または

メルケル細胞癌が挙げられる。

本発明における癌の態様として、更に好ましくは、頭頸部癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌または胃癌が挙げられる。

[0119] また、エフェクターメモリーＴ細胞を誘導すること、また、ＭＨＣクラスＩを誘導することにより、癌のみならず、細菌、真菌、ウイルス等の病原体に対する免疫応答を促進することができる。従って、本発明の免疫チェックポイント阻害剤と併用されるＴＬＲ７アゴニストを含む、ＨＣＶ、ＨＢＶ、ＨＩＶなどの感染症を治療するためのエフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤、又はＨＣＶ、ＨＢＶ、ＨＩＶなどの感染症を治療するためのＭＨＣクラスＩの誘導剤は、いずれも本発明の範疇である。

[0120] 本明細書において、「哺乳動物」には、ヒトおよび非ヒト動物類が含まれる。非ヒト動物には、特に限定されないが、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシのような哺乳類が含まれる。哺乳動物の中では、ヒト、特に、免疫応答増強を必要としているヒト患者が好ましい。従って、本発明は、Ｔ細胞介在性免疫応答を促進することにより治療が期待できる疾患を有するヒト患者の治療に特に適している。

[0121] 本発明において、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とは、それぞれ別の製剤に含まれていても、単一の製剤に含まれていてもよい。すなわち、本発明の剤は、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるためのＴＬＲ７アゴニストを含む剤、ＴＬＲ７アゴニストと併用されるための免疫チェックポイント阻害剤を含む剤、またはＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤を含む剤（すなわち、配合剤）でありうる。本発明の剤は、キットとして提供することもでき、例えばキットは、ＴＬＲ７アゴニストを含む剤と免疫チェックポイント阻害剤を含む剤を含む。本発明の剤およびキットは、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤との併用における用法・用量等を記載した添付文書、包装容器、取扱説明書等とともに提供されうる。ある態様において、本発明の剤およびキットは、癌治療用医薬品として提供されうる。

[0122] 本発明において、ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤は、同時に投与しても、別々に投与してもよい。また、ＴＬＲ７アゴニストおよび免疫チェックポイント阻害剤は、さらなる併用薬物と、同時に投与しても、別々に投与してもよい。本発明において「同時に投与する」とは、同一の投与スケジュールで投与することを意味し、有効成分は単一の製剤に含まれていても、別の製剤に含まれていてもよい。有効成分が別の製剤に含まれる場合、全ての製剤は単回で投与される。「別々に投与する」とは、異なる投与スケジュールで投与することを意味し、一方を投与した後、一定の間隔をおいて他方を投与するが、いずれを先に投与してもよく、その間隔も任意である。各有効成分の投与回数は、同じであっても異なっていてもよく、例えば、一方を１日１回投与し、他方を１日２回以上投与してもよい。

[0123] 有効成分が単一の製剤に含まれる場合、その配合比は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状、またはこれらの組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、免疫チェックポイント阻害剤または併用薬物は、ＴＬＲ７アゴニスト１重量部に対し０．１～１０００重量部、好ましくは、０．１～１００重量部、０．１～１０重量部、０．１～1重量部、１～１０００重量部、１０～１０００重量部、１００～１０００重量部、１～１００重量部、１～１０重量部、または１０～１００重量部用いることができる。

[0124] 本発明の医薬組成物は、副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤とさらに組み合わせて用いることができる。

[0125] ＴＬＲ７作動薬は腫瘍内の癌反応性ＣＴＬを活性化させる薬剤であるために、ＴＬＲ７作動薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用により、免疫チェックポイント阻害剤の投与量を減弱できる可能性がある。即ち有害事象を軽減できる可能性がある。このように、ＴＬＲ７作動薬と免疫チェックポイント阻害剤との併用により、より高い効果とより高い安全を併せ持った治療法を患者に提供できる可能性がある。

実施例

[0126] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによりなんら限定されるものではない。

[0127] 実施例１：抗ＰＤ－１抗体とＴＬＲ７作動薬の併用による抗腫瘍作用

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４８匹の腹側部に移植し、移植５日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。ＴＬＲ７アゴニスト投与群では、ＴＬＲ７アゴニストであるＮ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン（以下、「化合物１」と記載する）を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＰＤ－１抗体投与群では、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２３日目まで腫瘍容積は週２回測定し、体重は週１回測定した。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×０．５の計算式で算出した。

結果を図１に示した。図は各投与群における腫瘍増殖曲線を示す。縦軸は腫瘍容積を示し、横軸は移植からの日数を示す。

その結果、抗ＰＤ－１抗体単剤投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ投与群に比べて腫瘍容積を変化させなかったのに対して、化合物１単剤投与群および化合物１と抗ＰＤ－１抗体の併用群では腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、化合物１と抗ＰＤ－１抗体の併用群では、化合物１単剤投与群における腫瘍増殖抑制作用に比べて有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。以上より、抗ＰＤ－１抗体と化合物１の併用による抗腫瘍作用は相乗的な作用であることが

考えられた。

[0128] 実施例２：腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）におけるエフェクターメモリーＴ細胞の増加効果

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４８匹の腹側部に移植し、移植５日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１投与群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＰＤ－１抗体投与群では、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００ μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２３日目の腫瘍を採取し、ｔｕｍｏｒ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）及びｇｅｎｔｌｅ ｍａｃｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｅｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を用いて細胞懸濁液を調製した。Ｐｅｒｃｏｌｌを用いて密度勾配遠心を行い、リンパ球が濃縮された細胞懸濁液を得た。さらに、ＡＣＫ ｂｕｆｆｅｒで赤血球を溶血させ細胞懸濁液を得た。得られた細胞懸濁液を、蛍光標識された抗ＣＤ８、抗ＣＤ６２Ｌ、抗ＣＤ１２７抗体で染色しｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ（ＦＡＣＳ）法にて解析した。エフェクターメモリーＴ細胞の細胞表面抗原として、ＣＤ８陽性、ＣＤ６２Ｌ陰性、ＣＤ１２７陽性の細胞集団をエフェクターメモリーＴ細胞とした。

結果を図２に示した。図はＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリーＴ細胞の割合を示す。その結果、ＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリー Ｔ細胞の割合が、化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群において有意に増加した。

化合物１、抗ＰＤ－１抗体それぞれの投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ投与群に

比べてエフェクターメモリーＴ細胞の割合の増加が認められなかったのに対して、化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群においてエフェクターメモリー Ｔ細胞の割合が、有意に増加したことから、化合物１と抗ＰＤ－１抗体の併用は長期的な抗腫瘍免疫の増強に繋がることが分かった。

[0129] 実施例３：腫瘍上のＭＨＣクラスＩ（Ｈ－２Ｋｄ）の増加効果

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４８匹の腹側部に移植し、移植５日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１投与群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＰＤ－１抗体投与群では、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２３日目の腫瘍を採取し、ｔｕｍｏｒ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）及びｇｅｎｔｌｅ ｍａｃｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｅｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を用いて細胞懸濁液を調製した。蛍光標識された抗ＣＤ４５抗体と抗Ｈ－２Ｋｄにより細胞液を染色し、ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ法により癌細胞上のＨ－２ＫｄをＣＤ４５陰性、Ｈ－２Ｋｄ陽性画分として検出した。

結果を図３に示した。図はＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＨ－２ＫｄのＭＦＩを示す。その結果、化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群のＨ－２Ｋｄの平均蛍光強度（ＭＦＩ）はいずれの群よりも有意に高かった。

化合物１、抗ＰＤ－１抗体それぞれの投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ投与群に比べてＨ－２Ｋｄの平均蛍光強度の増減が認められなかったのに対して、化

合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群のＨ－２Ｋｄの平均蛍光強度はいずれの群よりも有意に高かったことから、相乗的な抗腫瘍作用が認められたと考えられる。

[0130] 実施例４：再移植による生着拒絶を示すメモリー作用

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４８匹の腹側部に移植し、移植５日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１投与群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＰＤ－１抗体投与群では、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＰＤ－１抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２３日目の腫瘍容積が５００ｍｍ^{3}以下の個体を治療応答した個体として腫瘍を切除し、さらに５週間マウスを飼育した。生存しているマウスに対して１×１０^{6}細胞のＣＴ２６細胞治療によるを再移植したところ、化合物１と抗ＰＤ－１抗体併用群においては６例中６匹のマウスにおいて生着が認められなかった。

結果を図４に示した。図は各群における治療応答した個体の数と、再移植後に生着が認められた個体数を示す。化合物１と抗ＰＤ－１抗体の併用により、再移植による生着の拒絶が認められたことから、長期的な抗腫瘍作用および再発の抑制作用が期待できると考えられる。

[0131] 実施例５：抗ＣＴＬＡ－４抗体とＴＬＲ７作動薬の併用による抗腫瘍作用

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を７週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４０匹の腹側部に移植し、移植７日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、

Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。ＴＬＲ７アゴニスト投与群では、化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＣＴＬＡ－４抗体投与群では、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２３日目まで腫瘍容積は週２回測定し、体重は週１回測定した。腫瘍容積は腫瘍の短径と長径をそれぞれ測定し、短径×短径×長径×０．５の計算式で算出した。

結果を図５に示した。図は各投与群における腫瘍増殖曲線を示す。縦軸は腫瘍容積を示し、横軸は移植からの日数を示す。

その結果、抗ＣＴＬＡ－４抗体単剤投与群および、化合物１投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ投与群に比べて腫瘍容積を有意に変化させなかったのに対して、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体の併用群では有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。さらに、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体の併用群では化合物１投与群および抗ＣＴＬＡ－４抗体投与群に比べて有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。以上より、抗ＣＴＬＡ－４抗体と化合物１の併用による抗腫瘍作用は相乗的な作用であることが考えられた。

[0132] 実施例６：腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）におけるエフェクターメモリーＴ細胞の増加効果

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウス４０匹の腹側部に移植し、移植７日後にマウスを４群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１投与群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ

コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００ μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＣＴＬＡ－４抗体投与群では、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２６日目の腫瘍を採取し、ｔｕｍｏｒ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）及びｇｅｎｔｌｅ ｍａｃｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｅｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を用いて細胞懸濁液を調製した。Ｐｅｒｃｏｌｌを用いて密度勾配遠心を行い、リンパ球が濃縮された細胞懸濁液を得た。さらに、ＡＣＫ ｂｕｆｆｅｒで赤血球を溶血させ細胞懸濁液を得た。得られた細胞懸濁液を、蛍光標識された抗ＣＤ８、抗ＣＤ６２Ｌ、抗ＣＤ１２７抗体で染色しｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ（ＦＡＣＳ）法にて解析した。エフェクターメモリーＴ細胞の細胞表面抗原として、ＣＤ８陽性、ＣＤ６２Ｌ陰性、ＣＤ１２７陽性の細胞集団をエフェクターメモリーＴ細胞とした。

結果を図６に示した。図はＦＡＣＳ解析により得られた、各投与群におけるＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリーＴ細胞の割合を示す。その結果、ＣＤ８陽性細胞中のエフェクターメモリーＴ細胞の割合が、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群においてｖｅｈｉｃｌｅ投与群に対して有意に増加した。

化合物１、抗ＣＴＬＡ－４抗体それぞれの投与群ではｖｅｈｉｃｌｅ投与群に比べてエフェクターメモリーＴ細胞の割合の増加が認められなかったのに対して、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群においてエフェクターメモリーＴ細胞の割合が、有意に増加したことから、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体の併用は長期的な抗腫瘍免疫の増強に繋がることが分かった。

[0133] 実施例７：腫瘍上のＭＨＣクラスＩ（Ｈ－２Ｋｄ）への効果

マウス大腸癌細胞株ＣＴ２６（ＡＴＣＣ社）１×１０^{6}細胞を６週齢雌のＢａｌｂ／ｃマウスマウス４０匹の腹側部に移植し、移植７日後にマウスを４

群に割り付けた。ｖｅｈｉｃｌｅ投与群では生理食塩水を週１回静脈から投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００ μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１投与群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、Ｒａｔ ＩｇＧ２ａ ｉｓｏｔｙｐｅ コントロール抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。抗ＣＴＬＡ－４抗体投与群では、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群では化合物１を週１回、５ｍｇ／ｋｇで静脈内に投与し、抗ＣＴＬＡ－４抗体（Ｂｉｏｘｃｅｌｌ社）２００μｇを週２回腹腔内に投与した。腫瘍細胞移植後、２６日目の腫瘍を採取し、ｔｕｍｏｒ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）及びｇｅｎｔｌｅ ｍａｃｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｅｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を用いて細胞懸濁液を調製した。蛍光標識された抗ＣＤ４５抗体と抗Ｈ－２Ｋｄにより細胞液を染色し、ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ法により癌細胞上のＨ－２ＫｄをＣＤ４５陰性、Ｈ－２Ｋｄ陽性画分として検出した。

その結果、各群間で有意な差が認められなかったが、化合物１と抗ＣＴＬＡ－４抗体併用群のＨ－２Ｋｄの平均蛍光強度の上昇傾向が認められたこと、および実施例５において相乗的な抗腫瘍作用が認められたことから、腫瘍上のＭＨＣクラスＩ（Ｈ－２Ｋｄ）は増強していると考えられる。

産業上の利用可能性

[0134] 本発明は、医薬品などの分野、例えば、癌の治療薬及び予防薬の開発、又は製造分野において利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 免疫チェックポイント阻害剤と併用される、ＴＬＲ７アゴニストを含む、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤。

[請求項2] 免疫チェックポイント阻害剤と併用される、ＴＬＲ７アゴニストを含む、ＭＨＣクラスＩの誘導剤。

[請求項3] 癌または感染症を治療するための、請求項１または２に記載の剤。

[請求項4] 癌を治療するための、請求項１または２に記載の剤。

[請求項5] 癌が、非小細胞肺癌；小細胞肺癌；膵臓癌；悪性黒色腫；腎細胞癌；胃癌；大腸癌；直腸癌；小腸癌；乳癌；胚細胞癌；膀胱癌；前立腺癌；子宮癌；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；メルケル細胞癌；骨癌；頭頚部癌；皮膚もしくは眼窩内悪性メラノーマ；肛門部癌；精巣癌；食道癌；内分泌系癌；甲状腺癌；副甲状腺癌；副腎癌；柔組織肉腫；尿道癌；陰茎癌；多型性膠芽腫；脳腫瘍；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性もしくは急性白血病；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫；骨髄異形成症候群；および多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項３または４に記載の剤。

[請求項6] 免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す患者に投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の剤。

[請求項7] 癌が再発した患者に投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の剤。

[請求項8] 長期的な抗癌免疫作用を有する、請求項１～７のいずれか一項に記載の剤。

[請求項9] ＴＬＲ７アゴニストが、イミキモド、ロキソリビン、もしくは以下のいずれかの化合物：

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエ

チル）グリシン；

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；

６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

Ｎ－（４－｛［６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］メチル｝ベンゾイル）グリシン；またはそれらの製薬学的に許容される塩である、請求項１～８のいずれか一項に記載の剤。

[請求項10]　ＴＬＲ７アゴニストが、以下のいずれかの化合物：

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン；

Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン；

６－アミノ－２－（ブチルアミノ）－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－３－イル｝メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

６－アミノ－９－（｛６－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリ

ジン－３－イル｝メチル）－２－エトキシ－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン；

またはその製薬学的に許容される塩である、請求項９に記載の剤。

[請求項11] ＴＬＲ７アゴニストが、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシン、またはそれらの製薬学的に許容される塩である、請求項１０に記載の剤。

[請求項12] 免疫チェックポイント阻害剤が、

（１）ＣＴＬＡ－４、

（２）ＰＤ－１、

（３）ＬＡＧ－３、

（４）ＢＴＬＡ、

（５）ＫＩＲ、

（６）ＴＩＭ－３、

（７）ＰＤ－Ｌ１、

（８）ＰＤ－Ｌ２、

（９）Ｂ７－Ｈ３、

（１０）Ｂ７－Ｈ４、

（１１）ＨＶＥＭ、

（１２）ＧＡＬ９、

（１３）ＣＤ１６０、

（１４）ＶＩＳＴＡ、

（１５）ＢＴＮＬ２、

（１６）ＴＩＧＩＴ、

（１７）ＰＶＲ、
（１８）ＢＴＮ１Ａ１、
（１９）ＢＴＮ２Ａ２、
（２０）ＢＴＮ３Ａ２、および
（２１）ＣＳＦ－１Ｒ
からなる群から選択される分子の機能を阻害する１以上の薬剤である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の剤。

[請求項13] 免疫チェックポイント阻害剤が、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲ、ＰＤ－Ｌ１およびＣＤ１６０からなる群から選択される分子の機能を阻害する１以上の薬剤である、請求項１２に記載の剤。

[請求項14] 免疫チェックポイント阻害剤が、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の分子の機能を阻害する薬剤である、請求項１３に記載の剤。

[請求項15] 免疫チェックポイント阻害剤である分子の機能を阻害する１以上の薬剤が、当該分子に対する抗体である、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の剤。

[請求項16] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である、請求項１５に記載の剤。

[請求項17] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項１５に記載の剤。

[請求項18] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体である、請求項１５に記載の剤。

[請求項19] 抗ＰＤ－１抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－００００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９００００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、Ｈ

ＬＸ－１０またはＢＣＤ－１００である、請求項１６または１７に記載の剤。

[請求項20] 抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３００００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７またはＢＭＳ－９３６５５９である、請求項１６または１７に記載の剤。

[請求項21] 抗ＣＴＬＡ－４抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５またはＲＥＧＮ－４６５９である、請求項１６または１８に記載の剤。

[請求項22] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とが同時に投与される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の剤。

[請求項23] ＴＬＲ７アゴニストと免疫チェックポイント阻害剤とが別々に投与される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の剤。

[請求項24] ＴＬＲ７アゴニストが免疫チェックポイント阻害剤の投与前に投与される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の剤。

[請求項25] ＴＬＲ７アゴニストが免疫チェックポイント阻害剤の投与後に投与される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の剤。

[請求項26] 製薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の剤。

[請求項27] ＴＬＲ７アゴニスト及び免疫チェックポイント阻害剤を含む、エフェクターメモリーＴ細胞の誘導剤のキット。

[請求項28] ＴＬＲ７アゴニスト及び免疫チェックポイント阻害剤を含む、ＭＨＣクラスＩの誘導剤のキット。

[請求項29] 免疫チェックポイント阻害剤と併用される、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミ

ノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）グリシン、Ｎ－｛４－［（２－アミノ－４－｛［（３Ｓ）－１－ヒドロキシヘキサン－３－イル］アミノ｝－６－メチルピリミジン－５－イル）メチル］－３－メトキシベンジル｝－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）グリシンまたはそれらの製薬学的に許容される塩を含む、癌の治療剤または予防剤。

[請求項30] 免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である請求項２９に記載の剤。

[請求項31] 免疫チェックポイント阻害剤が抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体である請求項２９に記載の剤。

[請求項32] 免疫チェックポイント阻害剤が抗ＣＴＬＡ－４抗体である請求項２９に記載の剤。

[請求項33] 抗ＰＤ－１抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、スパタリズマブ、カムレリズマブ、ゲノリムズマブ、シンチリマブ、ＪＮＪ－３２８３、ＢＩ－７５４０９１、ＩＮＣＭＧＡ－００００１２、ＡＢＢＶ－１８１、ＣＣ－９００００６、ＡＧＥＮ－２０３４ｗ、ＧＳＬ－０１０、ＬＺＭ－００９、Ｓｙｍ－０２１、ＡＢ－１２２、ＡＫ－１０５、ＣＳ－１００３、ＨＬＸ－１０またはＢＣＤ－１００である、請求項３０または３１に記載の剤。

[請求項34] 抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ＳＴＩ－１０１４、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９８６１８９、ＬＹ－３３００００５４、ＣＸ－０７２、ＣＢＴ－５０２、ＦＡＺ－０５３、ＦＳ－１１８、ＨＴＩ－１０８８、ＭＳＢ－２３１１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ－２０、Ａ－１６７またはＢＭＳ－９３６５５９である、請求項３０または３１に記載の剤。

[請求項35] 抗ＣＴＬＡ－４抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－

９８６２１８、ＭＫ－１３０８、ＡＤＵ－１６０４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＣＳ－１００２、ＢＣＤ－１４５またはＲＥＧＮ－４６５９である、請求項３０または３２に記載の剤。

[請求項36] 免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す患者に投与される、項２９～３５のいずれか一項に記載の剤。

[請求項37] 癌が再発した患者に投与される、項２９～３５のいずれか一項に記載の剤。

[請求項38] 長期的な抗癌免疫作用を有する、項２９～３５のいずれか一項に記載の剤。